

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problems Mailbox.**

BEST AVAILABLE COPY

INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

(51) Internationale Patentklassifikation ⁶ : A61K 9/08, 49/00	A2	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 97/26862 (43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 31. Juli 1997 (31.07.97)
(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/DE97/00170 (22) Internationales Anmeldedatum: 27. Januar 1997 (27.01.97) (30) Prioritätsdaten: 196 04 095.7 25. Januar 1996 (25.01.96) DE (71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT (DE/DE); Müllerstrasse 178, D-13353 Berlin (DE). (72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): SPECK, Ulrich (DE/DE); Fürstendamm 20, D-13465 Berlin (DE). SCHUHMANNGIAMPIERI, Gabriele (DE/DE); Marschnerstrasse 34, D-12203 Berlin (DE). MUSCHICK, Peter (DE/DE); Biesenthaler Weg 3, D-16321 Ladeburg (DE). KRAUSE, Werner (DE/DE); Turmfalkenstrasse 39a, D-13505 Berlin (DE).		(81) Bestimmungsstaaten: AL, AM, AU, AZ, BB, BG, BR, BY, CA, CN, CZ, EE, GE, HU, IL, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LK, LR, LS, LT, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, RO, RU, SD, SG, SI, SK, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, ARIPO Patent (KE, LS, MW, SD, SZ, UG), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG). Veröffentlicht <i>Ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu veröffentlichen nach Erhalt des Berichts.</i>
(54) Title: IMPROVED CONCENTRATED INJECTION AND INFUSION SOLUTIONS FOR INTRAVENOUS ADMINISTRATION (54) Bezeichnung: VERBESSERTE KONZENTRIERTE INJEKTIONS- UND INFUSIONSLSÖSUNGEN FÜR DIE INTRAVASALE ANWENDUNG (57) Abstract <p>The description relates to additives for concentrated injection and infusion solutions which prevent or reduce acute or delayed oversensitivity reactions and injection and infusion solutions containing said additives.</p> (57) Zusammenfassung <p>Es werden Zusätze zu konzentrierten Injektions- und Infusionslösungen, die akute oder verzögerte Überempfindlichkeitsreaktionen vermeiden oder vermindern sowie Injektions- und Infusionslösungen, die diese Zusätze enthalten, beschrieben.</p>		

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AM	Armenien	GB	Vereinigtes Königreich	MX	Mexiko
AT	Österreich	GE	Georgien	NE	Niger
AU	Australien	GN	Guinea	NL	Niederlande
BB	Barbados	GR	Griechenland	NO	Norwegen
BE	Belgien	HU	Ungarn	NZ	Neuseeland
BF	Burkina Faso	IE	Irland	PL	Polen
BG	Bulgarien	IT	Italien	PT	Portugal
BJ	Benin	JP	Japan	RO	Rumänien
BR	Brasilien	KE	Kenya	RU	Russische Föderation
BY	Belarus	KG	Kirgisistan	SD	Sudan
CA	Kanada	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	SE	Schweden
CF	Zentrale Afrikanische Republik	KR	Republik Korea	SG	Singapur
CG	Kongo	KZ	Kasachstan	SI	Slowenien
CH	Schweiz	LI	Liechtenstein	SK	Slowakei
CI	Côte d'Ivoire	LK	Sri Lanka	SN	Senegal
CM	Kamerun	LR	Liberia	SZ	Swasiland
CN	China	LK	Litauen	TD	Tschad
CS	Tschechoslowakei	LU	Luxemburg	TG	Togo
CZ	Tschechische Republik	LV	Lettland	TJ	Tadschikistan
DE	Deutschland	MC	Monaco	TT	Trinidad und Tobago
DK	Dänemark	MD	Republik Moldau	UA	Ukraine
EE	Estland	MG	Madagaskar	UG	Uganda
ES	Spanien	ML	Mali	US	Vereinigte Staaten von Amerika
FI	Finnland	MN	Mongolei	UZ	Usbekistan
FR	Frankreich	MR	Mauretanien	VN	Vietnam
GA	Gabon	MW	Malawi		

Verbesserte konzentrierte Injektions- und Infusionslösungen

für die intravasale Anwendung

Erfindungsgegenstand

- Die Erfindung betrifft die in den Patentansprüchen gekennzeichneten Gegenstände, das
- 5 heißt die Verwendung von Zusätzen zu konzentrierten Injektions- und Infusionslösungen zur Verminderung verzögerter Überempfindlichkeitsreaktionen sowie Injektions- und Infusionslösungen, die diese Zusätze enthalten.

Hintergrund der Erfindung

- Für einige therapeutische und diagnostische medizinische Anwendungen werden größere
- 10 Volumina konzentrierter und/oder viskoser Lösungen intravasal appliziert. Beispiele sind vor allem Infusionen zur Verabreichung großer Mengen von Nährstoffen, osmotisch oder kolloidosmotisch wirksamer Substanzen und Kontrastmittel. Typischerweise werden von diesen Lösungen 0.5 - 20 ml/kg Körpergewicht appliziert; die Lösungen enthalten in der
- Summe 10 oder mehr Gewichtsprozent Wirk- und Hilfsstoffe und sind häufig viskoser
- 15 als das Blut. Zum Teil handelt es sich auch um niedriger konzentrierte, niedriger dosierte Emulsionen, Suspensionen, oder Zubereitungen komplexer Strukturen wie Micellen oder Liposomen. Die Lösungen verursachten früher eine Vielzahl unterschiedlicher Nebenwirkungen, von denen die Akutreaktionen im Vordergrund standen. Solche Wirkungen

betrafen direkte metabolische oder toxische Effekte der verabreichten Substanzen, Wirkungen bedingt durch zum Teil extrem hohe und unphysiologische Osmolalität der Lösungen, unphysiologische und schädliche Lösungsmittel, Stabilisatoren und Puffer. Außerdem traten akute allergische oder allergieartige Ereignisse auf. Inzwischen sind die meisten dieser unerwünschten Wirkungen in ihrer Ursache erkannt und durch bessere Wirkstoffe und Zubereitungen vermieden worden. Dadurch wurde die Häufigkeit und der Schweregrad von Nebenwirkungen ganz wesentlich reduziert. Untersuchungen der letzten Jahre haben jedoch gezeigt, daß ein früher eher seltenerer, jedenfalls weniger auffälliger Typ von Nebenwirkungen zunehmend Beachtung findet und Probleme bereitet. Es handelt sich dabei um allergieartige oder sonstige wenig dosisabhängige, oft unerklärliche sofort oder verzögert (d.h. Stunden bis Tage) nach der Verabreichung auftretende Überempfindlichkeitsreaktionen, die sich in Hautrötungen, Urticaria, Quaddeln, Ödemen, Schleimhautschwellungen und anderen Symptomen äußern und sich - allerdings selten - bis hin zu schweren Atembeschwerden und Schockzuständen steigern können.

Gegenstand der Erfindung sind daher Zusätze zu hochkonzentrierten und/oder viskosen Lösungen sowie Mikropartikel enthaltenden Zubereitungen zur intravasalen Applikation, die akute oder verzögerte Überempfindlichkeitsreaktionen vermeiden oder in Häufigkeit und Intensität vermindern. Weiterhin wird die Verwendung von Zusätzen zu wirkstoffhaltigen Lösungen zum Zwecke der Verminderung von akuten oder verzögerten Überempfindlichkeitsreaktionen beschrieben.

Stand der Technik

Zusätze zu Injektions- und Infusionslösungen sind Stand der Technik. Verwendet werden Elektrolyte, Zucker und Zuckeralkohole wie Mannit zur Anpassung der Osmolalität hypotoner Wirkstofflösungen an die Osmolalität des Blutes. Ausnahmsweise wurden Elektrolyte den Wirkstofflösungen auch dann zugesetzt, wenn die Osmolalität dadurch über diejenige des Blutes hinaus erhöht wird (WO 90/11094). Zweck dieser Zusätze ist eine Verbesserung der lokalen Verträglichkeit bei Kontakt der betreffenden Wirkstofflösungen mit Blutgefäßen und Geweben, insbesondere am Herzen. Weiterhin sind Stabilisatoren und Puffer gebräuchlich. Röntgenkontrastmitteln wurde zum Teil vor Gebrauch Heparin oder andere gerinnungshemmende Substanzen zugesetzt, um einen erhöhten Gerinnungsschutz beim Zurückströmen von Blut in vorher kontrastmittelgefüllte Katheter und Spritzen zu gewährleisten [Jackson, D.M.A. und P. Dawson: Current usage of contrast agents, anticoagulant and antiplatelet drugs in

- angiography and angioplasty in the U.K., *Clinical Radiology* 50, 699-704, (1995); Miller, D.L.: Heparin in angiography: Current patterns of use, *Radiology* 172, 1007-1011, (1989), WO 94/14478]. Diese Mischungen finden ebenfalls vor allem bei der Verabreichung in Arterien oder zur röntgenologischen Darstellung von Venen
- 5 Verwendung, wo es auf eine lokale und nicht-systemische Schutzwirkung der Gerinnungshemmer im Hinblick auf die Bildung von Thromben ankommt. Der Zusatz von Lokalanästhetika zu Röntgenkontrastmitteln zur Schmerzlinderung ist durch die Entwicklung weniger stark hypertoner Präparate überholt. Vasodilatoren, Prostacycline, Harnstoff und andere Substanzen wurden zur Verbesserung der
- 10 Mikrozirkulation oder zur Wirkungsverstärkung von Kontrastmitteln eingesetzt oder empfohlen (DE 4 135 193, DE 4 446 694). Schließlich wurden gelegentlich Kontrastmittellösungen therapeutisch wirksamen Substanzen oder Präparaten zugesetzt, um deren Verteilung im Gewebe oder deren Abstoßen im Blutgefäßsystem sichtbar zu machen. Infusionslösungen wurden zum Verdünnen von Therapeutika eingesetzt. Als
- 15 Röntgenkontrastmittelzusätze gebräuchlich sind bisher schon $\text{Na}_2\text{Ca EDTA}$ (als Stabilisator, allerdings nur bis ca. 2 mmolar), Na Citrat und Tris(hydroxymethyl)-methylamin ("Tris")/HCl (als Puffer, im Bereich von 10 bis 20 mmolar) und anorganische und organische Basen einschließlich basischer Aminosäuren (als Gegenion für Kontrastmittelsäuren). Die Bemühungen in den vergangenen 30 Jahren richteten sich
- 20 eher auf eine Verminderung dieser Zusätze, um eventuelle unerwünschte physiologische Effekte zu vermeiden. Physiologische anorganische Ionen wurden zur Anpassung des Elektrolytmilieus zugesetzt und Papaverin und Prostacycline zur Verbesserung der Gefäßdarstellung, Lokalanästhetika zur Schmerzlinderung und Harnstoff zur Verbesserung der Darstellung der Nieren und Harnwege durch Röntgenkontrastmittel.
- 25 Eine Übersicht wurde u.a. von S.H. Kim, H.K. Lee und M.C. Han: "Incompatibility of water-soluble contrast media and intravascular pharmacologic agents", an invitro study, *Investigative Radiology* 27, 45-49, (1992) publiziert. Eine geringe Assoziierung der Röntgenkontrastmittelmoleküle in der zu verabreichenden Lösung wurde als nachteilig gewertet, da sie zu einer unphysiologischen Erhöhung der Osmolalität führt.

30 Aufgabenstellung

Die hier zu lösende Aufgabe hat erst in den letzten Jahren an Bedeutung gewonnen. Die ersten Publikationen über systematische Untersuchungen zu verzögerten Überempfindlichkeitsreaktionen nach Kontrastmittelgabe stammen aus der Mitte der 80er Jahre. Die Häufigkeit dieser Reaktionen hat offenbar mit der Verbesserung der

akuten Verträglichkeit der modernen Präparate eher zugenommen. Auffällig ist, daß die neueren nichtionischen Röntgenkontrastmittel gerade auch weniger allergieartige akute Nebenwirkungen auslösen als die früher gebräuchlichen stark hypertonen ionischen Kontrastmittel. Umso überraschender und unverständlicher ist der Anstieg der Häufigkeit von verzögerten Überempfindlichkeitsreaktionen, die zu einer wachsenden Zahl von Publikationen und zu erheblicher Beunruhigung der Anwender geführt hat. Unter verzögerten Reaktionen werden solche Nebenwirkungen verstanden, die erst eine oder mehrere Stunden nach Verabreichung des betreffenden Mittels auftreten. Es gibt bisher keine schlüssige Hypothese über Ursache und Mechanismus des Auftretens der verzögerten Reaktionen. Es ist darüber hinaus auch nicht klar, ob einige der akuten Nebenwirkungen durch einen ähnlichen Mechanismus bewirkt werden, wie die verzögerten Reaktionen.

Aufgabe der Erfindung ist es daher Zusätze zu Kontrastmitteln zur Verfügung zu stellen die akute oder verzögerte Überempfindlichkeitsreaktionen wesentlich vermindern oder sogar vollständig vermeiden.

Beschreibung der Erfindung

Die Verminderung und Vermeidung verzögerter Überempfindlichkeitsreaktionen wird durch Zusatz von physikalisch oder pharmakologisch wirkenden Substanzen zu den ansonsten weitgehend unveränderten Infusions- oder Injektionslösungen erreicht. Die eigentlich wirksamen Bestandteile der Lösungen, zum Beispiel die kontrastgebenden Substanzen oder Strukturen, werden nicht verändert.

Als Zusätze geeignet erwiesen sich drei Gruppen von Substanzen:

- a) Substanzen, die die Selbstassoziation der Wirkstoffmoleküle oder Wirkstoffkomponenten in den hochkonzentrierten Infusionslösungen vermindern.
- In diese Klasse von Substanzen gehören physiologisch verträgliche Elektrolyte wie NaCl, MgCl₂, Natriumacetat, Megluminchlorid, Na₂Ca EDTA, etc.; geeignet sind auch Aminosäuren, wie Glycin, Leucin, Lysin, Asparagin und Asparaginsäure, Phenylalanin, Tryptophan und deren neutrale, physiologisch verträgliche Salze und Amide. Weiterhin können Puffer wie Tris/HCl, Natriumcitrat oder neutrale Substanzen wie Harnstoff die genannte Funktion erfüllen. Die Konzentration der Zusätze zum Zwecke der Entassoziation der Wirkstoffmoleküle ist so zu wählen, daß ein deutlicher Effekt in dieser Hinsicht auftritt, ohne daß allerdings die Osmolalität der

Lösungen physiologisch sehr problematische Werte erreicht (zum Beispiel 3000 mosm/kg H₂O) und ohne daß toxikologisch bedenkliche Konzentrationen oder Dosierungen der Zusätze erreicht werden oder die Viskosität der Lösung allein durch die hohe Konzentration der Zusätze wieder wesentlich ansteigt. Ein solcher entassoziierender Effekt ist beispielsweise an einer meßbaren Viskositätsminderung der Lösung trotz Zusatzes eines oder mehrerer Stoffe (d.h. trotz Erhöhung der Gesamtkonzentration der Lösung) zu erkennen.

Besonders geeignete Konzentrationen der Zusätze bewegen sich im Bereich von 1 mmolar bis ca. 2000 mmolar, bevorzugt ist der Bereich von 5 mmolar bis 1000 mmolar. Unberücksichtigt bleiben die zur Pufferung und Stabilisierung von Röntgenkontrastmitteln gebräuchlichen Substanzen im Konzentrationsbereich bis ca. 30 mmolar. Die entassoziierende Wirkung der Zusätze läßt sich entweder über eine Messung der Viskosität der Lösungen, die Messung der Osmolalität oder andere bekannte physikalische Meßverfahren erfassen.

b) Substanzen, die die Osmolalität der wirkstoffhaltigen Lösungen erhöhen.

In diesem Falle geht es nicht um eine Anpassung hypotoner Lösungen an die Osmolalität des Blutes sondern bewußt um eine Erhöhung der Osmolalität der Infusions- oder Injektionslösungen über die Isotonie hinaus. Es ist auch nicht Zweck der Zusätze, ihrerseits pharmakologische Wirkungen zu entfalten, noch ist es Zweck der Zusätze, den Körper mit denselben zu versorgen. So sind zum Beispiel konzentrierte hypertone Nährstofflösungen zum Zwecke der Nährstoffzufuhr, Elektrolytlösungen zum Zwecke der Elektrolytzufuhr oder Mannitlösungen zum Zwecke der Auslösung einer osmotischen Diurese per se nicht gemeint. Diese Lösungen werden nur deshalb in hochkonzentrierter Form verwendet, um bei der Verabreichung Volumen einzusparen. Die Verminderung und Vermeidung akuter oder verzögerter Überempfindlichkeitsreaktionen wird dagegen durch Zusätze osmotisch aktiver, physiologisch verträglicher Substanzen zu an sich erwünschtermaßen isotonen Infusions- oder Injektionslösungen unter Inkaufnahme einer an sich unerwünschten Hypertonie erreicht. Geeignete Zusatzstoffe in diesem Sinne sind physiologisch verträgliche anorganische oder organische Salze wie NaCl, Na-acetat, Äthanolaminacetat, Salze von Aminosäuren, Zucker wie Glucose, Galaktose, Ribose, sowie Alkohole wie Propandiol, Glycerin, Mannit. Bevorzugt sind Zusätze mit niedrigem Molekulargewicht, hohem Verteilungsvolumen und rascher metabolischer Clearance. Weniger bevorzugt sind Substanzen bzw. Dosierungen, die stark osmodiuretisch wirksam sind. Um ihren Zweck zu erfüllen, sollen die genannten Zusätze die Osmolalität der Infusions- oder Injektionslösungen um wenigstens

50 mosm/kg Wasser über die Osmolalität des Blutes erhöhen. Bevorzugt ist eine Erhöhung der Osmolalität der Infusions- bzw. Injektionslösung in der Summe um mindestens 100 mosm/kg Wasser, im Falle von Natriumchlorid um mindestens 160 mosm/kg Wasser auf 400 bis 1500 mosm/kg Wasser. Eine Reihe der zur Erhöhung der Osmolalität vorgeschlagenen Zusatzstoffe ist auch in der Vergangenheit Infusions- bzw. Injektionslösungen zugesetzt worden. Dabei erfolgten die Zusätze allerdings nur zum Erreichen der Isotonie der Lösungen oder es wurden Zusätze in den Konzentrationen gewählt, die ausreichten, um einen erwünschten pharmakologischen Effekt zu erzielen, ohne jedoch die Osmolalität der Lösungen unnötig zu erhöhen. Gerade die Entwicklung der Kontrastmittel der vergangenen Jahrzehnte hatte eine Senkung der Osmolalität bis hin zur Isotonie zum Ziel. Eine Erhöhung der Osmolalität in den Bereich der Hypertonizität durch anderweitig nicht wirksame Zusätze zum Zwecke der Verbesserung der Verträglichkeit ist neu.

c) Substanzen mit einer Wirksamkeit auf immunologische Vorgänge.

Es erwiesen sich solche Substanzen als besonders geeignet, die das Komplementsystem und die Aktivierung des Gerinnungssystems beeinflussen. Verschiedene in diesem Sinne wirksame Substanzen und Substanzklassen wurden zum Beispiel von Asghar, S.S.: Pharmacological Reviews 36, 223-244, (1984) beschrieben. Die Verwendung dieser Substanzen soll jedoch nicht im Sinne einer systemischen oder lokalen Prophylaxe oder Therapie erfolgen. Erreicht wird ein lokaler Effekt während der Mischungs- und Verdünnungsvorgänge bei und nach der Infusion oder Injektion konzentrierter Wirkstofflösungen. Nur während dieser Zeit und nur während des Verdünnungsvorganges liegen lokal ausreichende Konzentrationen der Zusätze vor, die eine Initiierung von Überempfindlichkeitsreaktionen verhindern. Die mit den Wirkstofflösungen verabreichten Dosierungen an Hemmstoffen des Komplementsystems sind im allgemeinen nicht ausreichend, um längere Zeit anhaltende und/oder generalisierte protektive oder therapeutische Effekte zu erzielen. Im Gegenteil, der direkte Zusatz der Substanzen zu den Infusions- oder Injektionslösungen zur Verhinderung von Überempfindlichkeitsreaktionen erlaubt es, so niedrige Dosierungen zu wählen und die Verabreichung zeitlich so weit zu beschränken, daß es nicht zu einer ansonsten bei den Patienten oft unerwünschten Beeinträchtigung der Immunabwehr oder der physiologischen Gerinnungsvorgänge kommt. Beispiele geeigneter Zusätze sind Heparin, ϵ -Aminocaprinsäure, Lysin, Arginin, Ornithin, Cystein, Homocystein, Peptide (zum Beispiel Tryptophan-Tyrosin, Glutathion), Polylysin, Polyinosinsäure, Suramin, Chlorpromazin und Mesoporphyrin. Davon sind einige Vertreter bereits in der Vergangenheit als Zusätze oder Bestandteile von Röntgenkontrastmitteln

verwendet worden. So ist es bekannt, daß man den Röntgenkontrastmitteln für die Darstellung von Blutgefäßen mittels Katheter Heparin zusetzen kann, um die Gerinnung von Blut zu verhindern, das ggf. in die Katheter und Spritzen zurückfließt. Die Anwendung ist nur sinnvoll, wenn längere Pausen zwischen Einzelinjektionen eintreten. Bei intravenöser Verabreichung wurde ein gerinnungshemmender Zusatz bisher nicht diskutiert, da ein Zurückströmen von Blut in Überleitungsschläuche und Spritzen anderweitig verhindert wird. Die Notwendigkeit dieses Zusatzes ist selbst in der Arteriographie umstritten. Auch Aminosäuren sind als Bestandteile von Röntgenkontrastmitteln eingesetzt oder empfohlen worden. Dabei handelt es sich um die basischen Aminosäuren, die als Gegenionen für jodhaltige Röntgenkontrastmittelsäuren Verwendung gefunden haben. Sie wurden vereinzelt anstelle der gebräuchlicheren Kationen wie Na⁺ oder Meglumin⁺ eingesetzt. Für das Lysinsalz der Amidotrizoesäure wurde auch eine bessere Verträglichkeit gegenüber den anderen Salzen beschrieben. Diese bezog sich aber nicht auf verzögerte Überempfindlichkeitsreaktionen.

Die Konzentration der betreffenden Zusätze in den Infusions- und Injektionslösungen kann so niedrig gewählt werden, daß systemische Effekte ausbleiben, gering oder jedenfalls nicht für die protektive Wirkung entscheidend sind. Beispiele sind folgende:

20	Heparin	0.1	-	50 IE / ml
	ε-Aminocapronsäure	0.01	-	20 mg / ml
	Lysin - HCl	0.1	-	100 mg / ml
	Polylysin	0.01	-	10 mg / ml
25	Mesoporphyrin	0.01	-	2 mg / ml
	Glutathion	0.1	-	50 mg / ml

Von besonderem Interesse ist die Möglichkeit, unterschiedliche Effekte gleichzeitig mit ein und demselben Zusatzstoff zu erreichen. So wirkt Tris/HCl gleichzeitig entassoziierend, osmolalitätserhöhend und puffert die Infusionslösungen in dem erwünschten Bereich. Mit ε-Aminocapronsäure ebenso wie mit den übrigen Aminosäuren werden mehrere der zuvor genannten erwünschten Wirkungen gleichzeitig erzielt. Dadurch wird vermieden, daß die Infusions- oder Injektionslösungen in ihrer Zusammensetzung zu komplex werden. Ebenso sind diejenigen Zusätze bevorzugt, die nicht nur verzögerten Überempfindlichkeitsreaktionen vorbeugen sondern gleichzeitig andere nützliche Funktionen in den Infusions- oder Injektionslösungen ausüben; in diesem Sinne genannt seien Viskositätsverminderung, Stabilisierung der Lösungen, Pufferung und bestimmte

- erwünschte zusätzliche pharmakologische Effekte. Ein wesentlicher Vorteil der erfindungsgemäßen Zusätze liegt darin, daß in den meisten Fällen keine zusätzliche Behandlung der Patienten erforderlich ist. Die mit der Infusions- oder Injektionslösung verabreichten Zusatzstoffe wirken sofort und gleichzeitig mit ihrer Injektion und zwar
- 5 auch bei einmaliger Gabe. Die protektive Wirkung wird bei deutlich niedrigerer Gesamtdosis der Zusätze erzielt als diese für eine getrennte Prophylaxe oder Therapie von Überempfindlichkeitsreaktionen notwendig wäre. Viele der in Kombination mit den Infusions- oder Injektionslösungen wirksamen Zusätze sind separat verabreicht
- 10 pharmakologisch weitgehend inert; sie üben jedenfalls allein keine bemerkenswerte Wirkung auf das Immunsystem aus sondern vermindern nur die unerwünschten Wirkungen konzentrierter Infusions- und Injektionslösungen. Die oben beschriebenen Zusätze bewirken eine Verminderung der Aktivierung des Immunsystems auf unterschiedlichen Stufen und eine Verminderung unerwünschter pharmakologischer Effekte. Es kommt zu einer Verringerung der Aufnahme des eigentlichen Wirkstoffs der
- 15 Infusions- oder Injektionslösungen in immunologisch relevante Zellen und Gewebe. Schließlich werden die eingangs beschriebenen akuten und verzögerten Überempfindlichkeitsreaktionen in Häufigkeit und Ausmaß vermindert und die Verträglichkeit insgesamt verbessert.

Beispiele

Die folgenden Ausführungsbeispiele von Formulierungen sollen den Erfindungsgegenstand erläutern, ohne ihn darauf zu beschränken.

Beispiel 1

- 5 59,803 g Iotrolan und 0,050 g Na_2CA EDTA und 0,040 g NaHCO_3 und 0,876 g NaCl werden in Aqua dest gelöst, so daß ein Endvolumen von 100 ml bei 20 °C erreicht wird. Die fertige Lösung wird in einer fest verschlossenen Infusionsflasche für 20 Minuten bei 121 °C autoklaviert. Die Osmolalität der Lösung bei 37 °C beträgt 644 mosm/kg H_2O , die Dichte 1,319 g/ml und die Viskosität 6,15 mPas jeweils bei 37 °C.

10 Beispiel 2

- 59,803 g Iotrolan und 0,010 g Na_2Ca EDTA und 0,040 g NaHCO_3 und 2,250 g Glycin werden in Aqua dest gelöst, so daß ein Endvolumen von 100 ml bei 20 °C erreicht wird. Die fertige Lösung wird in einer fest verschlossenen Infusionsflasche für 20 Minuten bei 121 °C autoklaviert. Die Osmolalität der Lösung bei 37 °C beträgt 724 mosm/kg H_2O , die Dichte 1,327 g/ml und die Viskosität 6,96 mPas jeweils bei 37 °C.
- 15

Beispiel 3a)

- 59,803 g Iotrolan und 0,010 g Na_2Ca EDTA und 0,040 g NaHCO_3 und 1,800 g Harnstoff werden in Aqua dest gelöst, so daß ein Endvolumen von 100 ml bei 20 °C erreicht wird. Die fertige Lösung wird sterilfiltriert und unter sterilen Bedingungen in eine Infusionsflasche gefüllt und steril verschlossen. Die Werte bei 37 °C betragen für die Osmolalität der Lösung 608 mosm/kg H_2O , die Dichte 1,319 g/ml und die Viskosität 6,16 mPas.
- 20

Beispiel 3b)

59,803 g Iotrolan und 0,010 g Na_2Ca EDTA und 0,040 NaHCO_3 und 15,600 g Harnstoff werden in Aqua dest gelöst, so daß ein Endvolumen von 100 ml bei 20 °C erreicht wird. Die fertige Lösung wird in einer fest verschlossenen Infusionsflasche für 20 Minuten bei 121 °C autoklaviert. Die Werte bei 37 °C betragen für die Osmolalität der Lösung 3140 mosm/kg H_2O , die Dichte 1,325 und die Viskosität 5,35 mPas.

Beispiel 4

59,803 g Iotrolan und 0,010 g Na_2Ca EDTA und 0,121 g Tris werden in Aqua dest gelöst, so daß ein Endvolumen von 95 ml bei 20 °C erreicht wird. Der pH-Wert wird mit 1n HCl auf 7.2 eingestellt. Es wird auf 100 ml aufgefüllt. Die fertige Lösung wird in einer fest verschlossenen Infusionsflasche für 20 Minuten bei 121 °C autoklaviert. Die Werte bei 37 °C betragen für die Osmolalität der Lösung 278 mosm/kg H_2O , die Dichte 1,308 und die Viskosität 5,69 mPas.

Beispiel 5

61,13 g Iodixanol und 0,010 g Na_2Ca EDTA und 0,121 g Tris und 5,405 g Galaktose werden in Aqua dest gelöst, so daß ein Endvolumen von 95 ml bei 20 °C erreicht wird. Der pH-Wert wird mit 1nHCl auf 7.2 eingestellt. Es wird auf 100 ml Lösung aufgefüllt. Die fertige Lösung wird in einer fest verschlossenen Infusionsflasche für 20 Minuten bei 121 °C autoklaviert. Die Lösung hat eine Osmolalität von 532 mosm/kg H_2O bei 37 °C.

Beispiel 6

61,13 g Iodixanol und 0,010 g Na_2Ca EDTA und 0,121 g Tris und 1000 IE Heparin und 1,32 mg ϵ -Aminocaprinsäure werden in Aqua dest gelöst, so daß ein Endvolumen von 95 ml bei 20 °C erreicht wird. Der pH-Wert wird mit 1nHCl bzw. NaOH auf 7.2 eingestellt. Es wird auf 100 ml Lösung aufgefüllt. Die Lösung wird 20 Minuten bei 121 °C autoklaviert.

Beispiel 7

- 62,344 g Iopromid und 0,010 g Na_2Ca EDTA und 0,121 g Tris und 200 IE Heparin werden in Aqua dest gelöst, so daß ein Endvolumen von 95 ml bei 20 °C erreicht wird. Der pH-Wert wird mit 1nHCl auf 7.2 eingestellt. Es wird auf 100 ml Lösung aufgefüllt.
- 5 Die fertige Lösung wird in einer fest verschlossenen Infusionsflasche für 20 Minuten bei 121 °C autoklaviert. Die Lösung hat eine Osmolalität von 564 mosm/kg H_2O , eine Dichte von 1,318 g/ml und eine Viskosität von 4,60 mPas jeweils bei 37 °C.

Beispiel 8

- 68,346 g Iotrolan und 0,010 g Na_2Ca EDTA und 0,121 g Tris und 2000 IE Heparin werden in Aqua dest gelöst, so daß ein Endvolumen von 95 ml bei 20 °C erreicht wird. Der pH-Wert wird mit 1nHCl auf 7.2 eingestellt. Es wird auf 100 ml Lösung aufgefüllt. Die fertige Lösung wird in einer fest verschlossenen Infusionsflasche für 20 Minuten bei 121 °C autoklaviert. Die Lösung hat eine Osmolalität von 312 mosm/kg H_2O , eine Dichte von 1,371 g/ml und eine Viskosität von 11,6 mPas jeweils bei 37 °C.
- 10

15 **Beispiel 9**

- 59,803 g Iotrolan und 0,010 g Na_2Ca EDTA und 2,193 g Lysin werden in Aqua dest gelöst, so daß ein Endvolumen von 95 ml bei 20 °C erreicht wird. Der pH-Wert wird mit 1nHCl auf 7.2 eingestellt. Es wird auf 100 ml Lösung aufgefüllt. Die fertige Lösung wird in einer fest verschlossenen Infusionsflasche für 20 Minuten bei 121 °C autoklaviert. Die Lösung hat eine Osmolalität von 543 mosm/kg H_2O , eine Dichte von 1,315 g/ml und eine Viskosität von 6,2 mPas jeweils bei 37 °C.
- 20

Beispiel 10

- 59,803 g Iotrolan und 0,010 g Na_2Ca EDTA und 1,46 g Lysin werden in Aqua dest gelöst, so daß ein Endvolumen von 95 ml bei 20 °C erreicht wird. Der pH-Wert wird mit 1nHCl auf 7.2 eingestellt. Es wird auf 100 ml Lösung aufgefüllt. Die fertige Lösung wird in einer fest verschlossenen Infusionsflasche für 20 Minuten bei 121 °C autoklaviert. Die Lösung hat eine Osmolalität von 445 mosm/kg H_2O , eine Dichte von 1,311 g/ml und eine Viskosität von 6,0 mPas jeweils bei 37 °C.
- 25

Beispiel 11

- 5 59,803 g Iotrolan und 0,010 g Na_2Ca EDTA und 3,07 g Glutathion werden in Aqua dest gelöst, so daß ein Endvolumen von 95 ml bei 20 °C erreicht wird. Der pH-Wert wird mit 1 nHCl bzw. 1 n NaOH auf 7.2 eingestellt. Es wird auf 100 ml Lösung aufgefüllt. Die fertige Lösung wird in einer fest verschlossenen Infusionsflasche für 20 Minuten bei 121 °C autoklaviert. Die Lösung hat eine Osmolalität von 455 mosm/kg H_2O , eine Dichte von 1,312 g/ml und eine Viskosität von 6,2 mPas jeweils bei 37 °C.

Beispiel 12

- 10 78,886 g Iopromid und 0,010 g Na_2Ca EDTA und 0,292 g Lysin werden in Aqua dest gelöst, so daß ein Endvolumen von 95 ml bei 20 °C erreicht wird. Der pH-Wert wird mit 1nHCl auf 6.8 eingestellt. Es wird auf 100 ml Lösung aufgefüllt. Die fertige Lösung wird in einer fest verschlossenen Infusionsflasche für 20 Minuten bei 121 °C autoklaviert. Die Lösung hat eine Osmolalität von 780 mosm/kg H_2O , eine Dichte von 1,403 g/ml und eine Viskosität von 9,7 mPas jeweils bei 37 °C.

15 Beispiel 13

- 20 64,7 g Iohexol und 0,010 g Na_2Ca EDTA und 0,121 g Tris und 5,7 mg Mesoporphyrin werden in Aqua dest gelöst, so daß ein Endvolumen von 95 ml bei 20 °C erreicht wird. Der pH-Wert wird mit 1nHCl auf 7.4 eingestellt. Es wird auf 100 ml Lösung aufgefüllt. Die fertige Lösung steril filtriert. Die Lösung hat eine Osmolalität von 670 mosm/kg H_2O , eine Dichte von 1,344 g/ml und eine Viskosität von 5,9 mPas jeweils bei 37 °C.

Patentansprüche

- 1.) Verwendung von physiologisch verträglichen entassoziierenden Elektrolyten oder Puffern in einer Konzentration von 1 bis 2000 mMol/l als Zusätze zu konzentrierten Injektions- und Infusionslösungen zur Vermeidung oder Verminderung akuter oder verzögerter Überempfindlichkeitsreaktionen.
- 2.) Verwendung gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß Salze von Komplexbildnern in einer Konzentration von mehr als 0,5 mg/ml verwendet werden.
- 3.) Verwendung gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß anorganische Salze verwendet werden.
- 4.) Verwendung gemäß Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, daß NaCl als Zusatz zu monomeren nichtionischen Kontrastmitteln in einer Konzentration von mehr als 60 mMol/l verwendet wird.
- 5.) Verwendung gemäß Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, daß NaCl als Zusatz zu dimeren nichtionischen Kontrastmitteln in einer Konzentration von mehr als 80 mMol/l verwendet wird.
- 6.) Verwendung gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß Zitrat- oder Tris-Puffer in einer Konzentration von mehr als 30 mMol/l verwendet werden.
- 7.) Verwendung von Osmolalitäts-erhöhenden Substanzen in einer Konzentration, die eine Erhöhung der Osmolalität in der Summe um mindestens 100 mosm/kg Wasser, im Falle von Natriumchlorid um mindestens 160 mosm/kg Wasser auf 400 - 1500 mos/kg Wasser bewirkt, als Zusätze zu konzentrierten Injektions- und Infusionslösungen zur Vermeidung oder Verminderung akuter oder verzögerter Überempfindlichkeitsreaktionen.

- 5 8.) Verwendung von Aminosäuren, von deren Salzen und Amiden als Zusätze zu Lösungen ionischer oder nichtionischer Kontrastmittel in einer Menge, die über die für eine Substitution von im Kontrastmittel-Molekül vorhandenen aciden Wasserstoffatomen hinausgeht zur Vermeidung oder Verminderung verzögerter Überempfindlichkeitsreaktionen.
- 9.) Verwendung von Hemmstoffen der Komplementaktivierung in einer Konzentration von 0,01 - 100 mg/ml als Zusätze zu konzentrierten oder partikelhaltigen Injektions- und Infusionslösungen zur Vermeidung oder Verminderung akuter oder verzögerter Überempfindlichkeitsreaktionen.
- 10 10.) Verwendung von Heparin oder anderen gerinnungshemmenden Stoffen in einer Konzentration von 0.1 - 50 IE/ml als Zusätze zu konzentrierten oder partikelhaltigen Injektions- und Infusionslösungen zur Vermeidung oder Verminderung akuter oder verzögerter Überempfindlichkeitsreaktionen.
- 15 11.) Verwendung einer Kombination von mindestens zwei der folgenden Substanzgruppen
- a) Osmolalitäts-erhöhenden Substanzen ,
 - b) Aminosäuren,
 - c) Hemmstoffen der Komplementaktivierung,
 - d) gerinnungshemmenden Substanzen und/oder
 - 20 e) Harnstoff
- als Zusätze zu konzentrierten oder partikelhaltigen Injektions- und Infusionslösungen zur Vermeidung oder Verminderung akuter oder verzögerter Überempfindlichkeitsreaktionen gemäß der Ansprüche 1-10.
- 25 12.) Verwendung von Zusätzen gemäß einem der Ansprüche 1 bis 11 zu Kontrastmittellösungen.

- 13.) Verwendung von Zusätzen gemäß einem der Ansprüche 1 bis 11 zu Lösungen nichtionischer dimerer Kontrastmittel.
- 14.) Verwendung von NaCl, MgCl₂, Natriumacetat, Megluminchlorid, Na₂CaEDTA als Elektrolyte gemäß Anspruch 1 und 11.
- 5 15.) Verwendung von Glycin, Leucin, Lysin, Asparagin, Asparaginsäure, Phenylalanin, Tryptophan und deren Salze und Amide als Aminosäuren gemäß Anspruch 8 und 11.
- 16.) Verwendung von Tris und Natriumcitrat als Puffer gemäß Anspruch 1 und 11.
- 10 17.) Verwendung von physiologisch verträglichen anorganischen oder organischen Salzen, Salzen von Aminosäuren, Zuckern und Alkoholen als osmolalitäts-erhöhende Substanzen gemäß Anspruch 7 und 11.
- 18.) Verwendung von NaCl, Natriumacetat, Äthanolaminacetat, Glucose, Galaktose, Ribose, Propandiol, Glycerin und Mannit als osmolalitätserhöhende Substanzen gemäß Anspruch 2 und 6.
- 15 19.) Verwendung von Heparin, ε-Aminocaprinsäure, Lysin, Arginin, Ornithin, Cystein, Homocystein, Peptiden, Polypeptiden, Tryptophan-Tyrosin, Glutathion, Polylysin, Polyinosinsäure, Suramin, Chlorpromazin oder Mesoporphyrin als Hemmstoffe der Komplementaktivierung bzw. als gerinnungshemmende Stoffe gemäß Anspruch 9, 10 und 11.
- 20 20.) Infusions- und Injektionslösungen enthaltend Zusätze von physiologisch verträglichen neutralen Amiden, Elektrolyten oder Puffern in einer Konzentration von 1 bis 2000 mMol/l zur Vermeidung oder Verminderung akuter oder verzögerter Überempfindlichkeitsreaktionen.

- 16 -

- 21.) Infusions- und Injektionslösungen gemäß Anspruch 20, gekennzeichnet durch einen Gehalt an Salzen von Komplexbildnern in einer Konzentration von mehr als 0,5 mg/ml.
- 5 22.) Infusions- und Injektionslösungen gemäß Anspruch 20, gekennzeichnet durch einen Gehalt an anorganischen Salzen in einer Konzentration von 1-2000 mMol/l
- 23.) Infusions- und Injektionslösungen gemäß Anspruch 22, gekennzeichnet durch einen Gehalt an NaCl in einer Konzentration von mehr als 60 mMol/l als Zusatz zu monomeren nichtionischen Kontrastmitteln.
- 10 24.) Infusions- und Injektionslösungen gemäß Anspruch 22, gekennzeichnet durch einen Gehalt an NaCl in einer Konzentration von mehr als 80 mMol/l als Zusatz zu dimeren nichtionischen Kontrastmitteln.
- 15 25.) Infusions- und Injektionslösungen enthaltend Zusätze von Osmolalitäts-erhöhenden Substanzen in einer Konzentration, die eine Erhöhung der Osmolalität in der Summe um mindestens 100 mosm/kg Wasser, im Falle von Natriumchlorid um mindestens 160 mosm/kg Wasser auf 400 - 1500 mos/kg Wasser bewirkt zur Vermeidung oder Verminderung akuter oder verzögerter Überempfindlichkeitsreaktionen.
- 20 26.) Infusions- und Injektionslösungen enthaltend Zusätze von Aminosäuren in einer Menge, die über die für eine Substitution von im Kontrastmittel-Molekül vorhandenen aciden Wasserstoffatomen hinausgeht zur Vermeidung oder Verminderung akuter oder verzögerter Überempfindlichkeitsreaktionen.

- 27.) Infusions- und Injektionslösungen enthaltend Zusätze von Hemmstoffen der Komplementaktivierung in einer Konzentration von 0,01 - 100 mg/ml zur Vermeidung oder Verminderung akuter oder verzögerter Überempfindlichkeitsreaktionen.
- 5 28.) Infusions- und Injektionslösungen enthaltend Heparin oder andere gerinnungshemmende Stoffe in einer Konzentration entsprechend 0.1 - 50 IE/ml zur Vermeidung oder Verminderung akuter oder verzögerter Überempfindlichkeitsreaktionen.
- 10 29.) Infusions- und Injektionslösungen enthaltend mindestens zwei der folgenden Substanzgruppen
- a) Osmolalitäts-erhöhenden Substanzen ,
 - b) Aminosäuren,
 - c) Hemmstoffen der Komplementaktivierung,
 - d) gerinnungshemmenden Substanzen und/oder
 - 15 e) Harnstoff
- zur Vermeidung oder Verminderung akuter oder verzögerter Überempfindlichkeitsreaktionen gemäß der Ansprüche 20-29.
- 30.) Infusions- und Injektionslösungen gemäß der Ansprüche 20-29, dadurch gekennzeichnet, daß die Lösungen als Wirkstoff Kontrastmittel enthalten.
- 20 31.) Infusions- und Injektionslösungen gemäß Anspruch 30, dadurch gekennzeichnet, daß die Lösungen als Wirkstoff nichtionische Kontrastmittel enthalten.
- 32.) Infusions- und Injektionslösungen gemäß Anspruch 30, dadurch gekennzeichnet, daß die Lösungen als Wirkstoff nichtionische dimere Kontrastmittel enthalten.

INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

<p>(51) Internationale Patentklassifikation ⁶ : A61K 47/18, 47/26</p>	<p>A3</p>	<p>(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 97/26862 (43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 31. Juli 1997 (31.07.97)</p>
<p>(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/DE97/00170 (22) Internationales Anmeldedatum: 27. Januar 1997 (27.01.97) (30) Prioritätsdaten: 196 04 095.7 25. Januar 1996 (25.01.96) DE (71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT [DE/DE]; Müllerstrasse 178, D-13353 Berlin (DE). (72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): SPECK, Ulrich [DE/DE]; Fürstendamm 20, D-13465 Berlin (DE). SCHUHMANN-GIAMPIERI, Gabriele [DE/DE]; Marschnerstrasse 34, D-12203 Berlin (DE). MUSCHICK, Peter [DE/DE]; Biesenthaler Weg 3, D-16321 Ladeburg (DE). KRAUSE, Werner [DE/DE]; Turmfalkenstrasse 39a, D-13505 Berlin (DE).</p>		<p>(81) Bestimmungsstaaten: AL, AM, AU, AZ, BB, BG, BR, BY, CA, CN, CZ, EE, GE, HU, IL, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LK, LR, LS, LT, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, RO, RU, SD, SG, SI, SK, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, ARIPO Patent (KE, LS, MW, SD, SZ, UG), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG). Veröffentlicht <i>Mit internationalem Recherchenbericht. Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche zugelassenen Frist. Veröffentlichung wird wiederholt falls Änderungen eintreffen.</i> (88) Veröffentlichungsdatum des internationalen Recherchenberichts: 23. Oktober 1997 (23.10.97)</p>
<p>(54) Title: IMPROVED CONCENTRATED INJECTION AND INFUSION SOLUTIONS FOR INTRAVENOUS ADMINISTRATION (54) Bezeichnung: VERBESSERTE KONZENTRIERTE INJEKTIONS- UND INFUSIONSLSÖSUNGEN FÜR DIE INTRAVASALE ANWENDUNG (57) Abstract The description relates to additives for concentrated injection and infusion solutions which prevent or reduce acute or delayed oversensitivity reactions and injection and infusion solutions containing said additives. (57) Zusammenfassung Es werden Zusätze zu konzentrierten Injektions- und Infusionslösungen, die akute oder verzögerte Überempfindlichkeitsreaktionen vermeiden oder vermindern sowie Injektions- und Infusionslösungen, die diese Zusätze enthalten, beschrieben.</p>		

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AM	Armenien	GB	Vereinigtes Königreich	MX	Mexiko
AT	Österreich	GE	Georgien	NE	Niger
AU	Australien	GN	Guinea	NL	Niederlande
BB	Barbados	GR	Griechenland	NO	Norwegen
BE	Belgien	HU	Ungarn	NZ	Neuseeland
BF	Burkina Faso	IE	Irland	PL	Polen
BG	Bulgarien	IT	Italien	PT	Portugal
BJ	Benin	JP	Japan	RO	Rumänien
BR	Brasilien	KE	Kenya	RU	Russische Föderation
BY	Belarus	KG	Kirgisistan	SD	Sudan
CA	Kanada	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	SE	Schweden
CF	Zentrale Afrikanische Republik	KR	Republik Korea	SG	Singapur
CG	Kongo	KZ	Kasachstan	SI	Slowenien
CH	Schweiz	LI	Liechtenstein	SK	Slowakei
CI	Côte d'Ivoire	LK	Sri Lanka	SN	Senegal
CM	Kamerun	LR	Liberia	SZ	Swasiland
CN	China	LK	Litauen	TD	Tschad
CS	Tschechoslowakei	LU	Luxemburg	TG	Togo
CZ	Tschechische Republik	LV	Lettland	TJ	Tadschikistan
DE	Deutschland	MC	Monaco	TT	Trinidad und Tobago
DK	Dänemark	MD	Republik Moldau	UA	Ukraine
EE	Estland	MG	Madagaskar	UG	Uganda
ES	Spanien	ML	Mali	US	Vereinigte Staaten von Amerika
FI	Finnland	MN	Mongolei	UZ	Usbekistan
FR	Frankreich	MR	Mauretanien	VN	Vietnam
GA	Gabon	MW	Malawi		

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 6 A61K47/18 A61K47/26		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC 6 A61K		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 89 09614 A (GENENTECH INC) 19 October 1989 see claims 1,4,8 ---	1,2,4-6,9
X	EP 0 437 622 A (KYOWA HAKKO KOGYO) 24 July 1991 see claims 1,4,5 see page 3, line 34 - line 40 ---	1,3-5,9
A	EP 0 260 811 A (VESTAR INC.) 23 March 1988 see claims 1,3,16,17 ---	1-12
A	FR 2 435 253 A (NYEGAARD & CO.) 4 April 1980 cited in the application see the whole document -----	1-12
<div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C. <input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in annex. </div>		
<div style="display: flex;"> <div style="flex: 1;"> <p>* Special categories of cited documents:</p> <p>"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>"E" earlier document but published on or after the international filing date</p> <p>"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)</p> <p>"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p> </div> <div style="flex: 1;"> <p>"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention</p> <p>"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone</p> <p>"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.</p> <p>"&" document member of the same patent family</p> </div> </div>		
Date of the actual completion of the international search <div style="text-align: center; font-weight: bold;">16 July 1997</div>		Date of mailing of the international search report <div style="text-align: center; font-weight: bold;">08 09.97</div>
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+ 31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fac (+ 31-70) 340-3016		Authorized officer <div style="text-align: center; font-weight: bold;">VENTURA AMAT, A</div>

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

In International Application No

PCT/DE 97/00170

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 8909614 A	19-10-89	US 5096885 A	17-03-92
		AT 112685 T	15-10-94
		AU 627174 B	20-08-92
		AU 3368789 A	03-11-89
		CA 1329543 A	17-05-94
		DE 68918853 D	17-11-94
		DE 68918853 T	13-04-95
		EP 0409870 A	30-01-91
		EP 0603159 A	22-06-94
		JP 3503764 T	22-08-91
EP 437622 A	24-07-91	JP 3041033 A	21-02-91
		CA 2035893 A	08-01-91
		WO 9100739 A	24-01-91
EP 260811 A	23-03-88	AU 606880 B	21-02-91
		AU 7716087 A	25-02-88
		CA 1292184 A	19-11-91
		DE 3772498 A	02-10-91
		DK 168982 B	25-07-94
		ES 2051740 T	01-07-94
		HK 115393 A	05-11-93
		IE 60901 B	24-08-94
		JP 6015475 B	02-03-94
		JP 63066123 A	24-03-88
		KR 9513747 B	15-11-95
		NO 174833 B	11-04-94
		US 5043107 A	27-08-91
FR 2435253 A	04-04-80	AR 222337 A	15-05-81
		AT 371998 B	25-08-83
		AU 523295 B	22-07-82
		AU 4861579 A	07-02-80
		BE 877443 A	03-01-80
		CA 1132901 A	05-10-82
		CH 649469 A	31-05-85
		DE 2926850 A	06-03-80
		GB 2031405 A,B	23-04-80
		HK 59984 A	10-08-84
		JP 1410735 C	24-11-87

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
FR 2435253 A		JP 55031068 A	05-03-80
		JP 62010209 B	05-03-87
		NL 7905166 A,B,	08-01-80
		SE 445971 B	04-08-86
		SE 7905830 A	05-01-80
		US 4278654 A	14-07-81

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

In: Internationales Aktenzeichen
PCT/DE 97/00170

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
IPK 6 A61K47/18 A61K47/26

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)
IPK 6 A61K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehorende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	WO 89 09614 A (GENENTECH INC) 19. Oktober 1989 siehe Ansprüche 1,4,8 ---	1,2,4-6, 9
X	EP 0 437 622 A (KYOWA HAKKO KOGYO) 24. Juli 1991 siehe Ansprüche 1,4,5 siehe Seite 3, Zeile 34 - Zeile 40 ---	1,3-5,9
A	EP 0 260 811 A (VESTAR INC.) 23. März 1988 siehe Ansprüche 1,3,16,17 ---	1-12
A	FR 2 435 253 A (NYEGAARD & CO.) 4. April 1980 in der Anmeldung erwähnt siehe das ganze Dokument -----	1-12

☐ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

☒ Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen:

* "A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

* "E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

* "L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

* "O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

* "P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

* "T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

* "X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden

* "Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

* "Z" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

16. Juli 1997

Abmeldedatum des internationalen Recherchenberichts

08.09.97

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+ 31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax (+ 31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Beauftragter

VENTURA AMAT, A

Im Recherchenbericht angeführtes Patentedokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 8909614 A	19-10-89	US 5096885 A	17-03-92
		AT 112685 T	15-10-94
		AU 627174 B	20-08-92
		AU 3368789 A	03-11-89
		CA 1329543 A	17-05-94
		DE 68918853 D	17-11-94
		DE 68918853 T	13-04-95
		EP 0409870 A	30-01-91
		EP 0603159 A	22-06-94
		JP 3503764 T	22-08-91
EP 437622 A	24-07-91	JP 3041033 A	21-02-91
		CA 2035893 A	08-01-91
		WO 9100739 A	24-01-91
EP 260811 A	23-03-88	AU 606880 B	21-02-91
		AU 7716087 A	25-02-88
		CA 1292184 A	19-11-91
		DE 3772498 A	02-10-91
		DK 168982 B	25-07-94
		ES 2051740 T	01-07-94
		HK 115393 A	05-11-93
		IE 60901 B	24-08-94
		JP 6015475 B	02-03-94
		JP 63066123 A	24-03-88
		KR 9513747 B	15-11-95
		NO 174833 B	11-04-94
		US 5043107 A	27-08-91
FR 2435253 A	04-04-80	AR 222337 A	15-05-81
		AT 371998 B	25-08-83
		AU 523295 B	22-07-82
		AU 4861579 A	07-02-80
		BE 877443 A	03-01-80
		CA 1132901 A	05-10-82
		CH 649469 A	31-05-85
		DE 2926850 A	06-03-80
		GB 2031405 A,B	23-04-80
		HK 59984 A	10-08-84
		JP 1410735 C	24-11-87

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/DE 97/00170

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
FR 2435253 A		JP 55031068 A	05-03-80
		JP 62010209 B	05-03-87
		NL 7905166 A,B,	08-01-80
		SE 445971 B	04-08-86
		SE 7905830 A	05-01-80
		US 4278654 A	14-07-81
